AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
HALLE A. S. (DIREKTOR: PROF. DR. GROS)

ÜBER DIE WIRKUNG EINIGER ANÄSTHETIKACHLORIDE UND DEREN MISCHUNGEN MIT NATRIUMBIKARBONAT AUF DIE FROSCHHAUT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE
BEI DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT HALLE A. S.

VORGELEGT VON

GEORG PROTZ
AUS SAARGEMÜND
MARINEOBERSTABSARZT A. D.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1920

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 86. Band, 3./4. Heft.)

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
HALLE A. S. (DIREKTOR: PROF. DR. GROS)

ÜBER DIE WIRKUNG EINIGER ANÄSTHETIKACHLORIDE UND DEREN MISCHUNGEN MIT NATRIUMBIKARBONAT AUF DIE FROSCHHAUT

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE
BEI DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT HALLE A. S.

VORGELEGT VON

GEORG PROTZ
AUS SAARGEMÜND
MARINEOBERSTABSARZT A. D.

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1920

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 86. Band, 3./4. Heft.)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In den Lösungen der Salze der Lokalanästhetika sind als wirksame Bestandteile die Basen der Lokalanästhetika zu betrachten, welche infolge der hydrolytischen Spaltung sich in den Lösungen finden. Auf diese Tatsache hat zuerst Gros hingewiesen, der zeigen konnte, daß einmal die Lösung einer Anästhetikumbase auf den motorischen und sensiblen Nerven viel stärker wirkt, als die gleichkonzentrierte Lösung des salzsauren Salzes des betreffenden Anästhetikums[1]), und daß ferner die Salze der Anästhetika verschieden stark wirken, am stärksten das Salz der schwächsten Säure, das in Lösungen am stärksten hydrolysiert ist[2]). Diese Beobachtungen wurden dann von Läwen[3]) praktisch in der Extradural- und in der Leitungsanästhesie verwertet, der fand, daß insbesondere in der Extraduralanästhesie die von Gros angegebenen Lösungen von Natriumbikarbonat und Novokain bessere Resultate ergaben, als die Lösungen des Novokainchlorids.

Die Versuche sind, soweit sie an Tieren angestellt worden sind, am isolierten Nervus ischiadicus des Frosches gemacht worden, indem geprüft wurde, nach welcher Zeit bei der Einwirkung einer bestimmten Anästhetikumlösung die Erregbarkeit desselben aufgehoben

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 80.
2) Ebenda Bd. 67, S. 134.
3) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie 1910, S. 108.

wurde und welche Konzentration eines Anästhetikums gerade noch die Erregbarkeit dieses Nerven aufheben konnte. Es kommt hier die Lösung in direkte Berührung mit dem Nerven selbst. Es schien von Interesse für die Beurteilung der Wirksamkeit der verschiedenen Anästhetika in der Oberflächenanästhesie, diese Ergebnisse einer Nachprüfung mit einer anderen Methode zu unterziehen, bei welcher nicht nur die Einwirkung auf den Nerven und die Diffusion des Mittels in den Nerven selbst in Frage kommt, sondern auch die Diffusion durch andere Gewebe.

Gelegentlich der Demonstration des bekannten Poulssonschen Versuches, nach dem die Strychninkrämpfe bei einem Frosch ausbleiben, wenn seine Haut mit Kokain anästhesiert worden ist, beobachtete Gros, daß diese Anästhesie der Froschhaut sich schneller und mit verdünnteren Lösungen von Kokain oder Novokain erzielen läßt, wenn den betreffenden Anästhetikachloriden Natriumbikarbonat zugesetzt war.

Diese Beobachtung schien eine geeignete Methode zu geben, um die Wirkung der Chloride und Bikarbonate eines Anästhetikums einerseits und ferner Anästhetika unter sich vergleichen zu können.

Im folgenden habe ich dieses nun versucht:

Die Methode, nach welcher es geschah, ist im wesentlichen die gleiche, die Zorn[1]) unter Kochmann versucht hat. Ich führte sie folgendermaßen aus:

Der Frosch wurde dekapitiert und das Hirn ausgebohrt. Nachdem die Blutung spontan zum Stillstand gekommen war, wurde er an einem durch den Unterkiefer gezogenen Faden aufgehängt und 15 Minuten sich selbst überlassen. Nach dieser Zeit wurde die Erregbarkeit durch Eintauchen in eine $^1/_{20}$ Normalsalzsäure festgestellt. Dann wurde der eine Unterschenkel bis zum Kniegelenk in die Lösung des Anästhetikums getaucht, der andere in Wasser. In bestimmten Zeitintervallen (gewöhnlich 10—15 Minuten) wurde dann die Empfindlichkeit beider Schenkel mit Salzsäure aufs neue geprüft. Hierbei wurde der Fuß des Frosches jedesmal nur bis zum Tarsokruralgelenk in die Salzsäure eingetaucht, um eine Einwirkung der Säure auf eine vom Anästhetikum nicht betroffene Hautstelle zu vermeiden und es wurde die Zeit bestimmt, nach welcher durch Einwirkung des Anästhetikums die Reaktionsfähigkeit der betreffenden Extremität aufgehoben war. Als erloschen wurde diese betrachtet, wenn die geprüfte Extremität beim Eintauchen in die Säure nach 60 Sekunden nicht mehr reagierte.

1) Ztschr. f. experiment. Pathologie u. Therapie Bd. 12.

Es sollte also auf diese Weise die Einwirkung des Anästhetikums auf die sensiblen Elemente in der Froschhaut bestimmt werden. Gegen diese Versuchsanordnung erhebt sich das Bedenken, daß durch Resorption des Anästhetikums neben der lokalen Wirkung auch eine zentrale Herabsetzung der Empfindlichkeit und Reaktionsfähigkeit eintreten könne. Diesem Bedenken hat bereits Zorn Rechnung getragen, indem er den Kreislauf durch eine Ligatur des Herzens aufhob und die Versuchsdauer möglichst kurz wählte.

Wir haben zunächst ebenfalls versucht, die Zirkulation durch Abbindung des Herzens auszuschalten. Es zeigte sich jedoch, daß unter diesen Umständen das Präparat nach kurzer Zeit seine Reaktionsfähigkeit einbüßt. Da es für unsere Versuche notwendig war, die Reaktionsfähigkeit wenigstens einige Stunden zu erhalten, wurde der Kreislauf intakt gehalten. Eine fortwährende Prüfung der Reaktionsfähigkeit der im Wasser befindlichen Extremität ließ jedoch erkennen, ob eine zentrale Wirkung in nennenswertem Grade stattfand. Diese Kontrolle wurde in den meisten Fällen auch über den Zeitpunkt hinaus noch ausgedehnt, in welchem das in der Anästhetikumlösung befindliche Bein bereits auf die direkte Einwirkung der Salzsäure nicht mehr reagierte, und ferner habe ich mich in sehr vielen Fällen davon überzeugt, daß die mit dem Anästhetikum behandelte Extremität ebenso kräftig reagierte, wie die unbehandelte, wenn der Säurereiz am Bauch des Frosches ausgeübt wurde. Es ist also in diesen Fällen lediglich die Funktionsfähigkeit der sensiblen Elemente der vergifteten Extremität aufgehoben worden. Daß die zentrale Einwirkung der Anästhetika bei dieser Methode jedoch nicht ganz zu vernachlässigen ist, zeigten mir insbesondere die Versuche, bei denen konzentriertere Lösungen längere Zeit zur Einwirkung kamen. Hier konnte ich wiederholt feststellen, daß die Reaktionsfähigkeit der unvergifteten Extremität schon kurze Zeit nach der vergifteten Extremität erlosch. Eine Regelmäßigkeit ließ sich jedoch hierbei nicht beobachten. Dieses ist wohl dadurch zu erklären, daß der Kreislauf des Frosches und damit die Fähigkeit der Resorption durch den starken Blutverlust in verschiedenem Grade beeinträchtigt wurde. Ich habe stets darauf geachtet, daß die Blutung möglichst reichlich war.

Die Versuche wurden meist nicht länger als 2 Stunden ausgedehnt. Im allgemeinen sind die Zeiten, nach denen sich die gleichen Lösungen eines Anästhetikums als wirksam erweisen, ziemlich stark schwankend. So fand ich beispielsweise für eine 5%ige Novokainchloridlösung bei Eskulenten in fünf Versuchen folgende

Werte: 88, 113, 63, 74, 45 Minuten. In einem weiteren Falle war die Reaktionsfähigkeit noch nach 120 Minuten erhalten. Da diese Versuche an verschiedenen Tagen und infolgedessen bei verschiedenen Temperaturen angestellt worden waren, lag die Möglichkeit nahe, daß die Verschiedenheit der Temperatur der Unregelmäßigkeit zugrunde lag. Ich habe deshalb alle weiteren Versuche in einem Kellerraum ausgeführt, in welchem sich eine konstante Temperatur von 16° C fand. Trotzdem blieben bei den langdauernden Versuchen noch große Unterschiede bestehen, während die kürzer dauernden ziemlich gleichmäßig verliefen. So wirkten beispielsweise eine 0,25 %ige Novokainchloridlösung, der Natriumkarbonat zugesetzt war, in drei Versuchen nach 20, 33 und 23 Minuten. Genaue Zeitbestimmungen sind somit vermittels dieser Methode nicht ausführbar. Die Abweichung einer größeren Anzahl von Versuchen mit der gleichen Lösung von dem mittleren Wert kann bei den mehr als 1 Stunde im Durchschnitt dauernden Versuchen 50 % betragen. Trotzdem konnte ich die Methode zur Lösung der gestellten Frage benutzen, weil die Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Anästhetika unter sich und der Natriumbikarbonate und Chloride des gleichen Anästhetikums sich um ein Vielfaches größer erwiesen, als die größtmöglichen Versuchsfehler.

I. Versuche mit Novokain.

A. Novokainchlorid.

Die Lösungen des Novokainchlorids wurden hergestellt durch Auflösung desselben in einer 0,45 %igen Kochsalzlösung. Sie wirken nur sehr langsam. Die Versuche mußten in vielen Fällen über 2 Stunden und darüber hinaus ausgedehnt werden. Gerade bei diesen langdauernden Versuchen trat auch die Resorption störend auf. In sehr vielen Fällen war die in Wasser befindliche Extremität zur gleichen Zeit reaktionslos, wie die in der Novokainchloridlösung befindliche, oder sie zeigte doch schon deutlich eine Herabsetzung der Empfindlichkeit. Die für das Novokainchlorid gewonnenen Zahlen geben also, streng genommen, nicht die gesuchten Werte, der lokalen Wirkung des Novokains auf die Haut. Zum Vergleich mit den schneller wirkenden Lösungen von Novokain-Natriumbikarbonat, bei denen die resorptive Wirkung keine Störung hervorrief, und anderen schneller wirkenden Anästheticis sind die Novokainchloridwerte trotzdem insofern brauchbar, als sie Minimalwerte darstellen: Wenn überhaupt eine Ausschaltung der sensiblen Elemente der Haut stattgefunden hat, so kann sie frühestens zu dem Zeitpunkt eingetreten sein, in

welchem die Reaktionslosigkeit beider Extremitäten die zentrale Resorptivwirkung ankündigte. Daß es sich bei diesen Versuchen um eine zentrale Wirkung des Novokains, nicht etwa um ein Absterben des Rückenmarks handelte, läßt sich leicht dadurch feststellen, daß die Reaktion wiederkehrt, wenn man den Frosch einige Stunden in Wasser hängt, was in mehreren Fällen mit Erfolg versucht worden ist.

1. Novokainchlorid 5%.

Novokainchlorid 5% t	Rana esculenta rechte Extremität	Präparation 4^h 20′ linke Extremität	Prüfung mit 1/20 n HCl Bemerkungen
4^h 35′	prompte Reaktion	prompte Reaktion	Die rechte Extremität wird in die Novokainchloridlösung gebracht, die linke in Wasser.
4^h 50′	prompte Reaktion nach 5″	prompte Reaktion nach 5″	—
Die Prüfung in Abständen von 15 Minuten ergibt bis 6^h 35′ auf beiden Seiten prompte Reaktion nach 5 Sekunden.			
6^h 50′	schwache Reaktion nach 5″	prompte Reaktion nach 5″	—
7^h 05′	schwache Reaktion nach 5″	prompte Reaktion nach 5″	—
7^h 20′	nach 60″ keine Reaktion	prompte Reaktion nach 5″	Auf Betupfen der Haut des Bauches mit 1/4 n HCl prompte Reaktion beider Extremitäten.

Der vorstehende Versuch bietet ein Beispiel für die Fälle, in welchen die in Wasser befindliche Extremität von der Wirkung des Anästhetikums unbeeinflußt blieb. Der nachstehende Versuch bringt einen Fall, in welchem die resorptive Wirkung deutlich hervortritt.

Unter den sieben Versuchen, die mit 5%iger Novokainchloridlösung angestellt wurden, und die folgende Zeiten ergaben: 88, 113, 63, 165, 45, mehr als 150 und 75 Minuten, sind nur zwei, bei denen eine resorptive Wirkung des Novokainchlorids nicht nachweisbar war, und zwar sind dieses die beiden Versuche mit der größten Versuchsdauer (165 und mehr als 150 Minuten). Daraus geht hervor, daß die lokale Wirkung der 5%igen Novokainchloridlösung auf die Froschhaut sehr langsam verläuft, weit langsamer, als sich aus der Berechnung des Mittelwertes ergibt. Der mittlere Wert für die 5%ige Novokainchloridlösung ist also größer als 100 Minuten.

Novokainchlorid 5% t	Rana esculenta rechte Extremität	Präparation 10^h 10′ linke Extremität	Prüfung mit 1/20 n HCl Bemerkungen
10^h 25′	prompte Reaktion nach 5″	prompte Reaktion nach 5″	Die rechte Exremität wird in die Novokainchloridlösung gebracht, die linke in Wasser.
10^h 40′	prompte Reaktion nach 5″	prompte Reaktion nach 5″	—
11^h 10′	prompte Reaktion nach 5″	prompte Reaktion nach 5″	—
11^h 30′	sehr schwache Reaktion nach 5″	sehr schwache Reaktion nach 5″	—
11^h 40′	nach 60″ keine Reaktion mehr beiderseits		Auf Reizung der Haut des Bauches mit 1/4 n HCl keinerlei Reaktion mehr. Herz schlägt noch kräftig.

2. Novokainchlorid 2,5% und 1%.

Mit der 2,5 und 1%igen Novokainchloridlösung wurden je zwei Versuche angestellt. Die Versuche mit der 2,5%igen Lösung wurden nach $3^1/_2$, bzw. $2^1/_2$ Stunden abgebrochen, da beide Seiten noch prompt reagierten. Bei der 1%igen Lösung trat nach $2^1/_2$ Stunden, bzw. $1^3/_4$ Stunden Reaktionslosigkeit beider Extremitäten ein. Es handelt sich hier natürlich um eine resorptive zentrale Wirkung, da die Versuche mit der 2,5%igen Lösung ja gezeigt haben, daß eine lokale Wirkung auch nach weitaus längerer Zeit nicht zu erwarten ist. Die 2,5%ige Lösung des Novokainchlorids hat also sicher eine Wirkungsdauer von mehr als $2^1/_2$ Stunden nötig. Für die 1%ige Lösung ist die Bestimmung derselben nicht durchführbar.

B. Novokainchlorid + Natriumbikarbonat.

Die Lösungen wurden bereitet durch Mischen einer Novokainchlorid- und einer Natriumbikarbonatlösung, und zwar in der Weise, daß Novokainchloridlösungen verschiedener Konzentration zu gleichen Teilen mit einer 1%igen Natriumbikarbonatlösung vermischt wurden. Das Novokainchlorid wurde gelöst in einer 0,45%igen Kochsalzlösung. Die Lösungen enthalten also stets neben der in den Protokollen angegebenen Menge Novokainchlorid noch 0,22% NaCl und 0,5% Natr. bic. Die im folgenden angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den Gehalt an Novokainchlorid.

Während bei den Versuchen mit Novokainchlorid die resorptive Wirkung in den meisten Fällen hervortrat, war dieses bei den Ver-

suchen mit den Novokain-Natriumbikarbonatlösungen nicht der Fall. Die im Wasser befindliche Extremität reagierte hier nahezu ausnahmslos noch lange Zeit, nachdem die in der Novokainlösung befindliche Extremität bereits reaktionslos geworden war, und zwar noch ebenso prompt wie zu Beginn des Versuches. Erst dann, wenn das vergiftete Bein viel länger als zur Aufhebung seiner eigenen Reaktionsfähigkeit notwendig war, in der Lösung verblieb, erlosch auch auf der unvergifteten Seite die Reaktionsfähigkeit. So hebt beispielsweise eine 1 %ige Lösung an der vergifteten Extremität die Reaktion in 10 Minuten auf, an der unvergifteten Seite erst nach 52 Minuten. Für eine 0,25 %ige Lösung sind die entsprechenden Zahlen 20 und 110 Minuten. Bei solchen Lösungen, die an der Grenze der Wirksamkeit stehen, liegen die Verhältnisse in dieser Richtung etwas ungünstiger. Hier werden die Versuchszeiten naturgemäß größer, und trotz der geringen Konzentration spielt dann die Resorption, bzw. zentrale Wirkung wiederum eine größere Rolle, so daß beispielsweise bei einer 0,06 %igen Novokain-Natriumbikarbonatlösung die Reaktion am unvergifteten Bein wenige Minuten nach der am vergifteten erlosch. Diese Erscheinung tritt aber erst hervor, bei Konzentrationen unter 0,12 %.

Die Versuche mit Novokain-Natriumbikarbonatlösungen verlaufen im allgemeinen sehr schnell. Trotzdem wurden die Prüfungen nur in größeren Intervallen von etwa 10—15 Minuten ausgeführt, und zwar aus dem Grunde, weil zu befürchten war, daß die Salzsäure die schon in die Haut eingedrungene Novokainbase neutralisieren und so eine zu häufige Prüfung die Genauigkeit der Bestimmung der Wirkungszeit beeinträchtigen würde. Wenn eine Lösung beispielsweise nach 12 Minuten gewirkt hat, so wird auf diese Weise ihre Wirkungszeit mit 20 Minuten bestimmt, und dieses kann bei Kontrollversuchen scheinbar Unstimmigkeiten vortäuschen. Es schien mir jedoch dieser Nachteil als unbedeutend gegenüber einer Störung des Versuches durch die Salzsäure, besonders da es sich um Vergleichsmessungen handelt und derart kleine Zeitdifferenzen gegenüber dem großen Unterschied in der Wirkung des Novokainchlorids und der Novokain-Natriumbikarbonate, wie bereits bemerkt, keine große Rolle spielen.

Im folgenden sind die Versuche mit Novokain-Natriumbikarbonatlösungen in einer Tabelle zusammengestellt, aus welcher nicht nur das Verhalten der vergifteten Extremität, sondern auch das der in Wasser befindlichen zu ersehen ist.

Tabelle 1.

Vergiftete Extremität		Im Wasser befindliche Extremität	
Konzentration des Novokainchlorids + Natriumbikarbonat	Zeit, nach welcher keine Reaktion mehr erfolgte	Zeit, nach welcher keine Reaktion mehr erfolgte	Bemerkungen
5 %	18 Minuten	mehr als 80 Minuten	Versuch abgebrochen.
—	18 »	» » 100 »	» »
2,5 %	16 »	76 »	—
—	20 »	65 »	—
1 %	10 »	52 »	—
—	21 »	» » 100 »	Versuch abgebrochen.
—	15 »	» » 40 »	» »
0,5 %	37 »	» » 90 »	» »
—	29 »	64 »	—
0,25 %	20 »	110 »	—
—	23 »	36 »	—
0,12 %	90 »	» » 90 »	Versuch abgebrochen.
0,06 %	mehr als 150 »	» » 150 »	» »

Als Mittelwerte der Versuche ergeben sich für die 5- und 2,5 %igen Lösungen 18, für 1 %ige 15, für 0,5 %ige 33, für 0,25 %ige 21, für 0,12 %ige 90, für 0,06 %ige mehr als 150 Minuten.

Daraus ergibt sich, daß innerhalb eines ziemlich großen Konzentrationsintervalles von 5 etwa 1 % diese zusammengesetzten Lösungen etwa gleich schnell wirken.

Ein derartiges Maximum der Wirkung, welches bei Steigerung der Konzentration nicht überschritten wird, findet sich, wie die folgenden Versuche zeigen, bei allen Anästheticis. Es wird um so früher erreicht, je stärker das Anästhetikum ist und gibt uns die Grenze, bei welcher mit steigender Konzentration die Zunahme der Wirkungsgeschwindigkeit so gering wird, daß sie innerhalb der Versuchsfehler liegt. Es muß aber hervorgehoben werden, daß die hier gefundene Unabhängigkeit der Geschwindigkeit von der Konzentration von einer bestimmten Grenze an nur für die hier gewählten Versuchsbedingungen gilt. Bei diesen war die Menge der Versuchsflüssigkeit (100 ccm) so groß, daß ihre Konzentration während des Versuches keine Änderung erfuhr. Es läßt sich also aus diesem Versuch nicht der Schluß ziehen, daß etwa bei der Schleimhautanästhesierung beim lebenden Tier oder Menschen die Wirkung innerhalb der hier gefundenen Grenzen unabhängig von der Konzentration sei, da hier Konzentrationsänderungen in kurzer Zeit erfolgen.

Vergleichen wir die Wirkung der Novokain-Natriumbikarbonatlösungen mit den Novokainchloridlösungen, so ergibt sich ohne weiteres die bedeutend stärkere Wirkung der ersteren. Die 0,25 %ige Novokain-Natriumbikarbonatlösung wirkt etwa 5 mal schneller als die 20fach höher konzentrierte 5 %ige Novokainchloridlösung.

In gleicher Weise wie bei Novokain wurden Versuche mit Alypin, Akoin und Kokain angestellt. Da uns jedoch nicht genügend Wasserfrösche zur Verfügung standen, mußten alle weiteren Versuche mit Grasfröschen ausgeführt werden. Um diese Versuche mit den vorstehenden vergleichen zu können, wurde in einer Reihe von Versuchen die verschiedene Empfindlichkeit der Eskulenten und Temporarien festgestellt. Es ergab sich hierbei, daß die Empfindlichkeit der Grasfrösche der Salzsäure gegenüber geringer ist, als die der Wasserfrösche. Während bei diesen durch eine $^1/_{20}$ n HCl-Lösung stets prompte Reaktion nach wenigen Sekunden ausgelöst wurde, konnte die gleiche Wirkung bei den Grasfröschen erst durch eine konzentriertere Salzsäurelösung erreicht werden. Es wurde deshalb eine $^1/_4$ n HCl-Lösung angewendet. Das Anästhetikum selbst wirkt bei den Grasfröschen schneller als bei Wasserfröschen. Dies tritt besonders dann hervor, wenn die Wirkungsdauer eine lange ist. So hatten wir beispielsweise bei den Wasserfröschen für die 5 %ige Novokainchloridlösung eine Wirkungsdauer von mehr als 100 Minuten gefunden, für die 2,5 %ige mehr als etwa 180 Minuten. Als Mittelwert aus vier Versuchen ergibt sich für die 5 %ige Novokainchloridlösung bei Grasfröschen der Wert von 75 Minuten, für die 2,5 %ige 90 Minuten. Dagegen tritt der Unterschied zwischen beiden Froscharten nur wenig hervor bei schneller wirkenden Lösungen. So wirkt die 2,5 %ige Alypinchloridlösung sowohl am Gras- wie Wasserfrosch nach 10 Minuten. Ebenso wirkt die 0,25 %ige Lösung von Alypinchlorid + Natriumbikarbonat beim Gras- wie Wasserfrosch nach 10 Minuten.

II. Versuche mit Alypin.

Die Lösungen wurden ebenso hergestellt wie die entsprechenden Lösungen des Novokains. Das Alypinchlorid wirkt bedeutend schneller als das Novokainchlorid. In fünf Versuchen mit der 2,5 %igen Lösung des Alypinchlorids wurde viermal der Wert 10 Minuten, einmal 15 Minuten gefunden. Mit fallender Konzentration nehmen die Zeiten rasch zu. Vier Versuche mit 1,5 %igem Alypinchlorid ergaben die Zeitwerte: 50, 50, 30, 30 Minuten, im Durchschnitt also 40 Minuten. Die 1 %ige Lösung von Alypinchlorid wirkte erst nach mehr als einer Stunde, und die 0,5 %ige konnte auch nach $1^1/_4$ Stunden die

Reaktionsfähigkeit der entsprechenden Extremität nicht aufheben. Der beschleunigende Einfluß des Natriumbikarbonats trat natürlich hier erst bei den schwächeren Lösungen zutage. Die 2,5 %ige Alypin-Natriumbikarbonatlösung wirkt ebenso wie die Alypinchloridlösung allein nach 10 Minuten. Ebenso wie beim Novokain finden wir, wie die nachstehende Tabelle zeigt, daß bei weiteren Verdünnungen der Alypin-Natriumbikarbonatlösungen diese Reaktionszeit beibehalten wird, so daß beim Vergleich verdünnter Alypinchloride und der entsprechenden Alypin-Natriumbikarbonatlösungen sich große Unterschiede zugunsten der Alypin-Natriumbikarbonatlösungen ergaben. So wurden für die 1 %ige Lösung des Chlorids allein 65 Minuten, für die Mischung mit Natriumbikarbonat 10 Minuten gefunden.

Tabelle 2.

Versuch	Wirkung der Alypin-Natriumbikarbonatlösungen	
	Konzentration	Zeit bis zur Aufhebung der Reaktion
1	2,5 %	10 Minuten
2	—	10 »
3	1 %	10 »
4	—	10 »
5	0,25 %	10 »
6	—	10 »
7	—	15 »
8	—	10 »
9	0,125 %	14 »
10	—	18 »
11	0,06 %	30 »
12	—	30 »
13	0,03 %	55 »
14	—	47 »
15	0,015 %	mehr als 120 »
16	—	» » 120 »

Im Vergleich mit den für das Novokain erhaltenen Zahlen ist hier bemerkenswert, daß nicht nur gleich konzentrierte Lösungen, sowohl des Alypinchlorids als auch des Alypin-Natriumbikarbonats bedeutend schneller als die entsprechenden Novokainlösungen wirken, sondern daß auch die untere Grenze der Wirksamkeit beim Alypin weit tiefer liegt, als beim Novokain.

III. Versuche mit Akoin.

Versuche mit Akoin haben wir aus dem Grunde angestellt, weil das Akoin infolge seiner außerordentlich langdauernden Wirkung eine

besondere Stellung unter den Anästheticis einnimmt. Es ergab sich, daß das Akoinchlorid ebenfalls viel schneller wirkt als das Novokainchlorid. Die 2,5 %ige Lösung erwies sich in zwei Versuchen wirksam, nach 55 und 50 Minuten. Mit fallender Konzentration nimmt die Zeit hier schnell zu. Der Zusatz von Natriumbikarbonat steigert auch hier die Wirkung. Genaue Konzentrationsbestimmungen können jedoch hierbei nicht angegeben werden, da auf Zusatz einer 1 %igen Lösung von Natriumbikarbonat schon zu einer 0,1 %igen Lösung ein Niederschlag entsteht. Eine derartig gesättigte Lösung des Akoin-Natriumbikarbonats, bzw. der Akoinbase, wirkte in zwei Versuchen nach 26 und 27 Minuten, also beträchtlich schneller als die um das Vielfache stärker konzentrierte Lösung des Akoinchlorids.

IV. Versuche mit Kokain.

Die 2,5 %ige Lösung des Kokains erwies sich als wirksam in zwei Versuchen nach 85 und 90 Minuten. Die entsprechenden Zeitwerte für das Gemisch von Kokainchlorid und Natriumkarbonat sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 3.

Versuch	Konzentration	Zeit bis zur Aufhebung der Reaktion
1	1 %	10 Minuten
2	—	10 »
3	0,25 %	15 »
4	—	10 »
5	0,125 %	10 »
6	—	10 »
7	0,06 %	23 »
8	—	30 »
9	0,03 %	40 »
10	—	53 »
11	0,015 %	60 »
12	—	60 »

Wie die Tabelle zeigt, wirkt auch hier das Kokainchlorid in Mischung mit Natriumbikarbonat bedeutend schneller auf die Froschhaut als das Kokainchlorid allein. Im übrigen zeigt die Abhängigkeit des Ganges der Zeitwerte von der Konzentration die gleichen Eigentümlichkeiten, die schon bei den anderen Anästheticis beobachtet wurden. Für ein großes Konzentrationsintervall von 1—0,125 % ist die Wirkungszeit die gleiche. Dann wächst die Zeit mit fallender

Konzentration, aber langsamer als bei den anderen Anästheticis, so daß noch Konzentrationen (0,015 %), die bei den anderen Mitteln innerhalb der gegebenen Versuchszeit sich als wirkungslos erwiesen, beim Kokain Anästhesie bewirkten.

Zusammenfassung.

1. Die Wirkung der untersuchten Anästhetika, des Novokains, des Alypins, des Akoins und Kokains, auf die Froschhaut wird stark erhöht durch Zusatz von Natriumbikarbonat zu ihren Lösungen.

2. Von den untersuchten Anästheticis wirken am stärksten das Alypin und Kokain, dann folgt das Akoin, am schwächsten wirkt das Novokain. Diese Reihenfolge gilt sowohl für die Lösungen dieser Anästhetika allein, als auch für ihre Mischungen mit Natriumbikarbonat. Vergleicht man diese Wirkungsreihe mit der, welche auf Grund anderer Versuchsmethoden und praktischer Erfahrungen aufgestellt werden kann, so stimmt sie im großen und ganzen mit diesen überein. Auffallend erscheint die besonders starke Wirkung des Alypins bzw. seiner Gemische mit Natriumbikarbonat, die uns stärker erscheint, als man nach den bisherigen Erfahrungen erwarten durfte. Es ist daher sehr wohl möglich, daß das Alypin besondere Eigenschaften besitzt, die speziell in der Oberflächenanästhesie von besonderer Bedeutung sind.

Lebenslauf.

Ich, Georg Wilhelm Protz, Sohn des verstorbenen Kaiserlichen Landgerichtsrates Lorenz Protz in Kolmar, bin geboren am 1. Juli 1876 in Saargemünd im Elsaß. Ich besuchte das Gymnasium in Würzburg und Münnerstadt und erlangte dort das Zeugnis der Reife. Sodann widmete ich mich dem Studium der Medizin in Würzburg und Kiel, wo ich im Jahre 1903 das medizinische Staatsexamen bestand. Am 1. Januar 1904 trat ich als Einjährig-Freiwilliger Marinearzt in die Kaiserliche Marine ein. Im Juni 1904 wurde ich zum Marine-Assistenzarzt, im Juni 1906 zum Oberassistenzarzt, im Mai 1909 zum Marine-Stabsarzt und im Mai 1916 zum Marine-Oberstabsarzt befördert. Im Juli 1919 erhielt ich auf mein Gesuch den erbetenen Abschied.

Ich bin bayrischer Staatsangehöriger.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.